

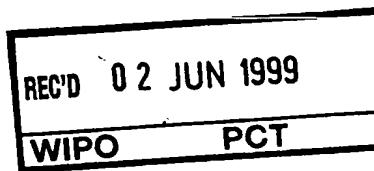
**MODULARIO  
I.C.A. - 101**

PCT/EP 99/02432

•Mod. C.E.- 147

097647970

**MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO**  
**DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE**  
**UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI**



1

**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per .....**

N. MI98 A 000773

# PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accusato processo verbale di deposito*

Roma, II 18 MAR. 1999

## IL REGGENTE

**IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE**  
**D.ssa Paola DI CINTIO**

Dadeh Qusti

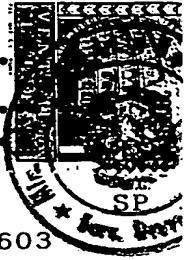
1383PTIT

## AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE DI POSITO RISERVA ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione  
Residenza  
**CHEMI S.p.A.**  
**PATRICA (FR)**

codice 00148870603

2) Denominazione  
Residenza

codice

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome e nome **Dr. Diego Pallini ed altri**

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza **NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.**  
via **C.so di Porta Vittoria** n. **9** città **MILANO**cap **20122** (prov) **MI**

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

## D. TITOLO

classe proposta (sez ci sci) **C07B** gruppo/sottogruppo**Legandi fosforati chirali e loro complessi organometallici, utili come catalizzatori in sintesi stereoselettive.**

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO

SE Istanza: DATA \_\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

cognome nome

1) **PICCOLO Oreste**  
2) **GANCIA Emanuela**3) **ZALIANI Andrea**  
4) **BONIFACIO Fausto**

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/RSCIOLIMENTO RISERVE  
Data \_\_\_\_\_ N° Protocollo \_\_\_\_\_1) **NESSUNA**

2)

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

**NESSUNA**DOCUMENTAZIONE ALLEGATA  
N. es.

- Doc. 1 PROV n. pag. **44** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
 Doc. 2 PROV n. tav. **03** disegni obbligatori se citato in descrizione, 1 esemplare .....  
 Doc. 3 **1** RIF lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
 Doc. 4 **0** R.F. designazione inventore .....  
 Doc. 5 **0** R.F. documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
 Doc. 6 **0** R.F. autorizzazione o atto di cessione .....  
 Doc. 7 **0** nominativo completo del richiedente

SCIOLIMENTO RISERVE  
Data \_\_\_\_\_ N° Protocollo \_\_\_\_\_

È attestato di versamento totale int.

**Cinquecentosessantacinquemila**

obbligatorio

COMPILATO IL **10 04 1998**

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

**Diego Pallini**

CONTINUA SINO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI:

**MILANO**codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA

**MI98A 000773**

Reg. A

L'anno milleonecento

**NOVANTOTTO**

, il giorno

**DIECI**

, del mese d:

**APRILE**Il (i) richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. **00** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopriportato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro  
dell'ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

CORTONESE MAIRIZIO

1383PTIT

PROSPETTO

RIASSUNTO INVENZIONE CON NUMERO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

NUMERO BREVETTO

REG. A

DATA DI DEPOSITO

10/01/1998

DATA DI RILASCI

A. RICHIEDENTE (I)

CHEMI S.p.A.

Denominazione

PATRICA (FR)

D. TITOLO  
Legandi fosforati chirali e loro complessi organometallici, utili come catalizzatori in sintesi stereoselettive.

Classe proposta (sez./cl./scl.)

C07B

(gruppo-sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Sono descritti nuovi legandi fosforati chirali atropoisomerici, aventi simmetria C<sub>1</sub>, il loro procedimento di preparazione, i complessi organometallici che contengono detti legandi in forma otticamente attiva, e l'uso di tali complessi come catalizzatori in sintesi organiche stereoselettive.



M. DISEGNO

Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo :

"Legandi fosforati chirali e loro complessi organometallici, utili come catalizzatori in sintesi stereoselettive"

a nome CHEMI S.p.A.

con sede in : PATRICA (FR)

MI 98 A 0773

Inventori designati : PICCOLO Oreste, GANCIA Emanuela,

ZALIANI Andrea, BONIFACIO Fausto

Depositata il

con il n°

\* \* \* \* \*

10 APR. 1998

#### Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda nuovi legandi fosforati chirali atropoisomerici, aventi simmetria  $C_1$ , il loro procedimento di preparazione, i complessi organometallici che contengono detti legandi fosforati in forma otticamente attiva, e l'uso di questi complessi come catalizzatori in sintesi organiche stereoselettive .

#### Tecnica anteriore

Le reazioni stereoselettive catalizzate da complessi enantiomericamente puri di metalli di transizione, quali le reazioni enantio- e/o diastereoselettive di riduzione, isomerizzazione, idroformilazione, idroborazione, idrosililazione, idrocianazione, allilazione, vinilazione ed altre reazioni di formazione del legame C-C, sono oggetto di notevole interesse scientifico ed applicativo.

La domanda di brevetto WO 96/01831 descrive difosfine chirali costituite da un sistema aromatico pentatomico bieterociclico atropoisomerico a simmetria  $C_2$ , che per complessazione con metalli di transizione, danno

luogo a catalizzatori chirali in grado di indurre buona stereoselezione in reazioni di riduzione ed isomerizzazione enantio e/o diastereo- selettive.

#### Problema tecnico

Per l'utilizzazione su scala industriale dei catalizzatori organometallici chirali, oltre alla stereoselettività da essi indotta, sono molto importanti fattori quali il suo costo, la sua stabilità, la sua produttività (Kg di prodotto per Kg di catalizzatore al giorno), la possibilità di un suo efficiente riciclo in assenza di racemizzazione e di perdita di stereoselezione. Inoltre, non esiste un catalizzatore che vada bene per qualunque reazione, né, a parità di reazione, per qualunque substrato.

Ad esempio, i catalizzatori contenenti legandi bieterociclici atropoisomerici a simmetria C<sub>2</sub> descritti da WO 96/01831, pur essendo dotati di buona capacità di indurre stereoselezione nelle reazioni sopra ricordate, si rivelano meno efficienti in alcune reazioni stereoselettive, quali idroformilazione, idrocianazione, o idrosililazione.

Pertanto, nonostante il numero di catalizzatori organometallici sia elevato ed in costante crescita, è sentita l'esigenza di individuare nuovi catalizzatori chirali, selettivi, facili da preparare, economici, stabili, dotati di elevata produttività, che possano essere eventualmente riciclati senza racemizzare e senza perdita di stereoselettività.

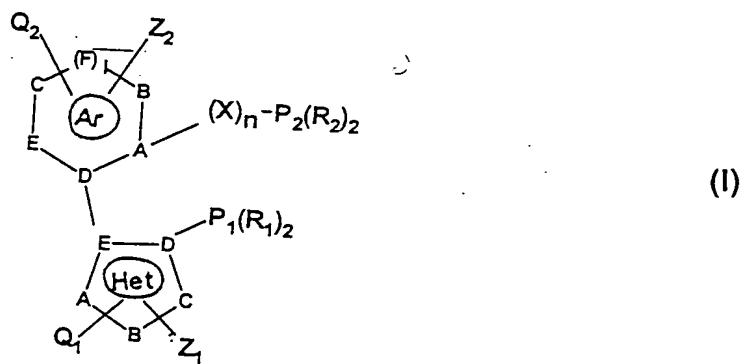
La ricerca di nuovi ed efficaci catalizzatori asimmetrici è tuttora affidata alla sintesi ed alla verifica sperimentale di un gran numero di composti.

Un tale approccio, anche se in alcuni casi fruttifero, comporta numerosi svantaggi in termini di lavoro, costi economici, e risultati spesso insoddisfacenti.

Sommario

Ora la Richiedente ha inaspettatamente trovato una selezione critica di parametri molecolari, che consente di prevedere le proprietà di legandi fosforati, e quindi di sintetizzare catalizzatori organometallici selettivi ed efficienti, determinando a priori le strutture di interesse, ed evitando quindi l'approccio puramente sperimentale basato sulla sintesi e sulla verifica a posteriori delle proprietà dei legandi.

Un aspetto fondamentale della presente invenzione è quindi rappresentato da legandi fosforati chirali atropoisomerici di formula (I), aventi simmetria C<sub>1</sub> (in forma otticamente attiva o racema, cioè come singoli atropoisomeri o loro miscele)



in cui gli atomi A,B,C, D, E, ed F, uguali o diversi fra loro, sono atomi di carbonio, o eteroatomi scelti fra ossigeno, azoto e zolfo, che insieme costituiscono un residuo aromatico Ar o Het, dove Ar è scelto fra residuo eterociclico pentatomico e fenile, ed Het è un residuo eterociclico pentatomico, e dove detto residuo aromatico eterociclico pentatomico contiene 1 o 2 due eteroatomi uguali o diversi fra loro, scelti fra -O-, -S- e -NR<sub>3</sub>-;

I = 0, 1, quando I = 1, F è un atomo di carbonio;

R<sub>3</sub> può essere: H; alchile (ad esempio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); gruppo aromatico (ad esempio fenile); gruppo -P<sub>1</sub>(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub> come sotto definito; oppure R<sub>3</sub> è un atomo di azoto compreso come eteroatomo nell'altro residuo eterociclico pentatomico facente parte di formula (I): la struttura (I) risultante contiene così due residui aromatici eterociclici pentatomici uniti fra loro tramite un azoto presente come eteroatomo in un eterociclo e un azoto presente come eteroatomo nell'altro eterociclo;

i gruppi R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub>, legati agli atomi di fosforo, uguali o diversi fra loro, sono scelti fra alchile C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> lineare, ramificato o ciclico, e gruppo aromatico carbociclico (ad esempio fenile o naftile) o eterociclico avente 5-6 membri nel ciclo, contenente uno o più eteroatomi (ad esempio 1-2) scelti fra ossigeno, zolfo e azoto; detto gruppo aromatico carbociclico o eterociclico può essere eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti fra: i) alchile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; ii) alcossile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; iii) alogeno; iv) -COOR<sub>4</sub>; v) -SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; e vi) -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>4</sub> è H, alchile (ad esempio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arile (quale fenile), metallo alcalino + o alcalino-terroso, -NH<sub>4</sub> o catione alchilammonio avente da 4 a 20 atomi di carbonio;

R<sub>5</sub> ed R<sub>6</sub>, uguali o diversi fra loro, sono H o alchile (quale alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); oppure R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub>, insieme con l'atomo di fosforo, formano un eterociclo avente 3-6 atomi nel ciclo, eventualmente sostituito con gruppi alchilici C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineari o ramificati;

X è un gruppo -O- oppure -N(R<sub>7</sub>)-, dove R<sub>7</sub> è H, alchile (ad esempio



alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) , oppure fenile ;

n può avere uno dei seguenti valori : quando Ar è un aromatico eterociclico, n è 0 oppure 1 ; quando Ar è fenile, n è 1 ;

Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub>, uguali o diversi fra loro, sono scelti fra H, alchile lineare, ramificato o ciclico C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcossile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, aromatico carbociclico (quale fenile), e alogeno, oppure

Q<sub>1</sub> , preso insieme a Z<sub>1</sub>, oppure Q<sub>2</sub> preso insieme a Z<sub>2</sub>, costituisce un anello aromatico carbociclico (quale fenile o naftile), eventualmente sostituito con 1 o più gruppi T (ad esempio 1 o 2 gruppi), scelti fra alogeno, alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcossile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; COOR<sub>4</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, dove R<sub>4</sub> è H, alchile (ad esempio alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arile (quale fenile), metallo alcalino + o alcalino-terroso, -NH<sub>4</sub><sup>+</sup> o catione alchilammonio contenente da 4 a 12 atomi di carbonio;

-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, dove R<sub>5</sub> ed R<sub>6</sub>, uguali o diversi fra loro, sono H o alchile (ad esempio alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

I gruppi -P<sub>1</sub>(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub> e -(X)<sub>n</sub>-P<sub>2</sub>(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub> sono legati al corrispondente residuo aromatico carbociclico o eterociclico tramite un atomo di carbonio di tale residuo, oppure tramite un atomo di azoto presente come eteroatomo nel residuo eterociclico pentatomico.

I presenti legandi possiedono inoltre :

i) una differenza fra le cariche residue degli atomi di fosforo

$$\Delta Q(P) = Q(P_1) - Q(P_2) > 0,05 \quad (\text{preferibilmente } > 0,15),$$

dove Q(P<sub>1</sub>) e Q(P<sub>2</sub>) sono i valori di differenza fra il numero di elettroni di valenza ed il numero di elettroni effettivamente presenti degli atomi di fosforo P<sub>1</sub> e P<sub>2</sub> ;

- ii) un angolo di cono  $\beta_n$  ("natural bite angle" secondo Casey), compreso fra  $80^\circ$  e  $130^\circ$  (preferibilmente fra  $83^\circ$  e  $120^\circ$ ), definito come angolo di chelazione preferito  $P_1\text{-M-}P_2$ , fra gli atomi di fosforo  $P_1$  e  $P_2$  ed un metallo di transizione M, ottenuto mediante minimizzazione dell'energia di deformazione (strain) del frammento M(difosfina), scegliendo Rh come metallo di transizione ;
- iii) un valore di barriera energetica di interconversione fra i due enantiomeri di un dato legando

$$\Delta E = E_{\text{trans}} - E_{\min} \geq 28 \text{ Kcal/mole ,}$$

dove  $E_{\text{trans}}$  è il valore di energia relativo allo stato di transizione, ed  $E_{\min}$  è il valore associato allo stato di minima energia degli enantiomeri, in Kcal/mole.

Costituisce inoltre oggetto della presente invenzione il procedimento di preparazione dei suddetti legandi di formula (I), comprendente :

- a) costruzione del modello molecolare di una serie di strutture di legandi di formula (I) come sopra definita, indicate come  $(I)_1$ ,  $(I)_2$ ,  $(I)_3$  -----  $(I)_z$ , dove z è il numero di strutture costruite, effettuata mediante il programma di calcolo SYBYL, versione 6.2;
- b) analisi conformazionale, comprendente la determinazione per ogni struttura da  $(I)_1$  a  $(I)_z$  del conformero a minima energia, seguita da ottimizzazione mediante il programma MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO;
- c) calcolo per ogni struttura di conformero a minima energia della differenza

$$\Delta Q(P) = Q(P_1) - Q(P_2), \text{ sopra definita}$$

mediante il programma di calcolo MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO;

d) calcolo per ogni struttura da ( $I_1$ ) a ( $I_n$ ) del valore di barriera energetica di interconversione fra i due enantiomeri (atropoisomeri) di formula ( $I$ )

$$\Delta E = E_{\text{trans}} - E_{\text{min}}, \text{ sopra definita,}$$

effettuato mediante il programma di calcolo MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO, imponendo che il valore  $E_{\text{trans}}$  sia quello del conformero a massima energia, avente i due anelli Ar ed Het della struttura ( $I$ ) fra loro coplanari ;

e) calcolo per ogni struttura da ( $I_1$ ) a ( $I_n$ ) dell'angolo di cono  $\beta_n$ , come sopra definito, ottenuto mediante minimizzazione dell'energia di deformazione del frammento M(difosfina), imponendo che M sia Rh e che la costante di piegamento del legame  $P_1$ -M- $P_2$  sia 0 Kcal mol<sup>-1</sup>; e calcolato mediante il programma SYBYL, versione 6.2, utilizzando i parametri del campo di forza del programma TRIPPOS, modificato attraverso l'inserimento dei parametri sviluppati da M. Kranenburg et al. per i complessi Rh-difosfina [Organometallics, 14, 3081, 1995] ;

f) selezione delle strutture da ( $I_1$ ) a ( $I_n$ ) aventi :

- i)  $\Delta Q(P) = Q(P^1) - Q(P^2) > 0,05$  (preferibilmente  $> 0,15$ );
- ii) un angolo di cono  $\beta_n$  compreso fra  $80^\circ$  e  $130^\circ$   
(preferibilmente fra  $83^\circ$  e  $120^\circ$  );
- iii) una barriera energetica di interconversione fra i due enantiomeri di una stessa struttura  $\Delta E \geq 28$  Kcal/mole ;

g) sintesi chimica dei legandi fosforati di formula ( $I$ ) così selezionati.

La struttura dei composti di formula ( $I$ ) in cui n è 1, ed X è -O- oppure -

NR, è stata individuata ponendo per approssimazione che

$$C.3 - P_2 \equiv N - P_2 \equiv O - P_2,$$

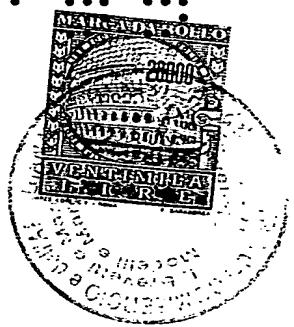
cioè che l'atomo di fosforo  $P_2$  fosse direttamente legato ad un atomo di carbonio tetraedrico C.3, anziché ad ossigeno o azoto, ed utilizzando quindi per i legami N-P<sub>2</sub> ed O-P<sub>2</sub> gli stessi parametri di calcolo utilizzati per il legame C.3 -P<sub>2</sub>.

I presenti legandi fosforati chirali atropoisomerici di formula (I) a simmetria C<sub>1</sub>, una volta risolti nei loro antipodi ottici, sono utili nella preparazione di complessi con metalli di transizione, utili come catalizzatori in reazioni stereoselettive.

Ulteriori aspetti della presente invenzione sono pertanto rappresentati dai complessi organometallici fra forma otticamente attiva (enantiometricamente pura o almeno arricchita) di un legando di formula (I) ed un metallo di transizione, dal loro procedimento di preparazione e dal loro uso nella preparazione di un catalizzatore chirale otticamente attivo. Ulteriori oggetti della presente invenzione sono l'uso del presente catalizzatore in reazioni stereoselettive (diastereoselettive o enantioselettive), e quindi i procedimenti di sintesi per la preparazione di composti organici in forma di stereoisomeri, che comprendono almeno una reazione stereocontrollata condotta in presenza di uno dei presenti catalizzatori chirali otticamente attivi.

I catalizzatori otticamente attivi della presente invenzione sono risultati inaspettatamente migliori rispetto a quelli descritti da WO 96/01831 in alcune reazioni stereoselettive.

#### Breve descrizione delle Figure



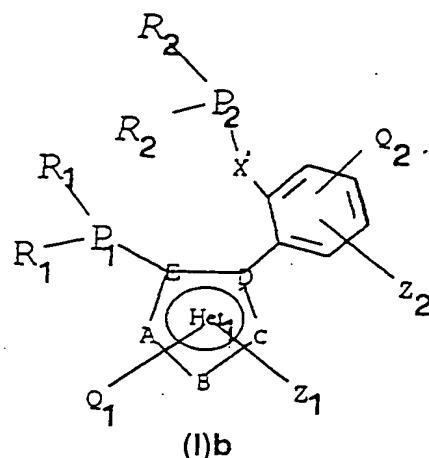
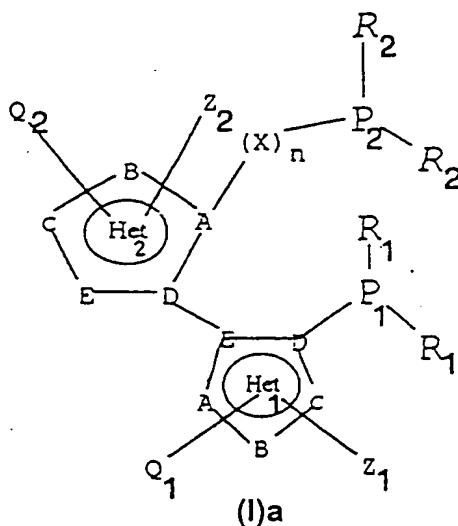
AP

Le Figure 1-3 riportano le strutture di alcuni esempi di legandi fosforati secondo la presente invenzione, indicati come composti (1) - (15).

#### Descrizione dettagliata

Nei legandi fosforati della presente invenzione, gli atomi impegnati nel legame fra i due cicli aromatici sono atomi di carbonio o di azoto.

I presenti legandi di formula (I) a simmetria C<sub>1</sub> in cui Ar è un eterociclo e e quelli in cui Ar è fenile sono rispettivamente rappresentati con le formule (I)a e (I)b :



in cui Het<sub>1</sub> ed Het<sub>2</sub> sono anelli aromatici eterociclici pentatomici, uguali o diversi fra loro, definiti come Het ; n è 0 oppure 1 ; X, A, B, C, D, E, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub>, sono come sopra definiti .

La condizione che i suddetti legandi abbiano simmetria C<sub>1</sub> impone che i due residui aromatici sostituiti presenti nella formula (I) non siano fra loro speculari. Quindi, nel caso dei legandi di formula (I)a, deve essere soddisfatto almeno uno dei seguenti requisiti : R<sub>1</sub> ≠ R<sub>2</sub> , Het<sub>1</sub> ≠ Het<sub>2</sub> , Q<sub>1</sub> ≠ Q<sub>2</sub> , Z<sub>1</sub> ≠ Z<sub>2</sub> , oppure n=1.

Nel caso in cui Het<sub>1</sub>= Het<sub>2</sub> , R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> , Q<sub>1</sub> = Q<sub>2</sub> , Z<sub>1</sub> = Z<sub>2</sub> , n=0,

l'asimmetria di tipo C, si verifica ad esempio quando i due residui ciclici pentatomici, pur derivando dallo stesso tipo di eterociclo aromatico, sono legati fra loro tramite due diverse posizioni relative rispetto all'eteroatomo, ad esempio tramite la posizione 2' di  $\text{Het}_1$ , e la posizione 3' di  $\text{Het}_2$ .

Esempi di residui eterociclici  $\text{Het}$ ,  $\text{Het}_1$  ed  $\text{Het}_2$  sono tiofene, pirrolo, furano, imidazolo, isossazolo, isotiazolo, pirazolo e triazolo.

Quando i sostituenti  $Q_1$  e  $Z_1$ , oppure  $Q_2$  e  $Z_2$ , presi insieme fra loro, costituiscono un anello aromatico carbociclico, l'anello eterociclico pentatomico  $\text{Het}$ ,  $\text{Het}_1$  o  $\text{Het}_2$  è condensato con fenile o naftile. In tal caso  $\text{Het}$ ,  $\text{Het}_1$  o  $\text{Het}_2$  può essere ad esempio benzotiofene, naftotiofene, indolo, benzofurano, o benzoimidazolo.

$Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Z_1$  e  $Z_2$  sono ad esempio metile.

Esempi di residui aromatici eterociclici presenti nei legandi della presente invenzione sono 2,5-dimetil-tien-3-ile, 4,6-dimetil-benzofur-3-ile, 3-metil-indol-2-ile, 1-N-metil-indol-2-ile, e benzotien-3-ile.

Il residuo aromatico carbociclico è ad esempio fenile.

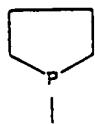
$n$  è ad esempio 0.

Quando  $n=1$ , ed  $X$  è ad esempio -0-.

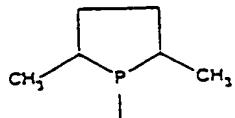
Ad esempio, in alcuni composti  $\text{Ar} = \text{fenile}$ ,  $n=1$ , ed  $X = -0-$ .

I gruppi  $R_1$  ed  $R_2$  sono ad esempio fenile o cicloesile, quindi  $-P_1(R_1)_2$  e  $-P_2(R_2)_2$  sono ad esempio difenilfosfino o dicicloesilfosfino.

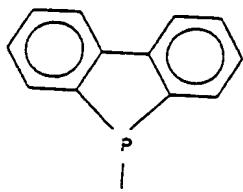
Secondo altre forme di realizzazione della presente invenzione, i due residui  $R_1$  legati insieme all'atomo  $P_1$  (o i due residui  $R_2$  legati insieme all'atomo  $P_2$ ) rappresentano un residuo ciclico  $J_1$  o  $J_2$

 $J_1$ 

fosfolil

 $J_2$ 

(2',5'-dimetil-fosfolil)

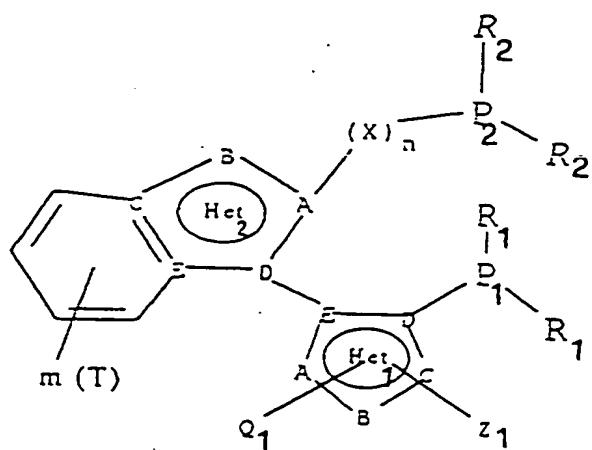
oppure un residuo aromatico policiclico, ad esempio di formula  $J_3$  $J_3$ 

(dibenzofosfolil)

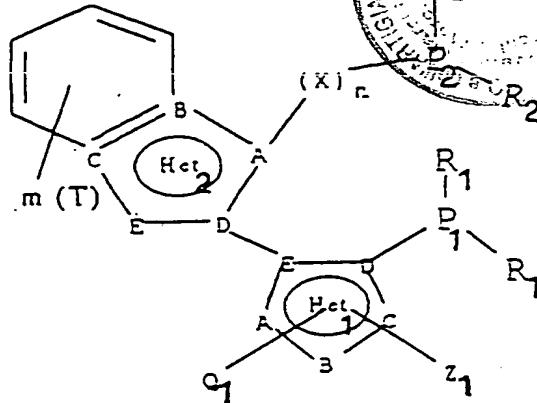
Esempi di sottostrutture contenute nei legandi fosforati della presente invenzione sono: (4-difenilfosfino)- o (4-dicicloesilfosfino)- 2,5-dimetiltien3-ile; (1-N-difenilfosfino)- o (1-N-dicicloesilfosfino)- 3-metilindol-2-ile; (3-difenilfosfino)- o (3-dicicloesilfosfino)- 1-N-metilindol-2-ile ; 2-(difenilfosfino)- o 2-(dicicloesilfosfino)- benzotien-3-ile ; 2-(difenilfosfino-ossi)- o 2-(dicicloesilfosfino-ossi)- fenil-1-ile; 4-(difenilfosfino-ossi)- 4-(dicicloesilfosfino-ossi)- 2,5-dimetil-tien-3-ile; 4-(2',5'-dimetil-fosfolil)- o 4-(dibenzofosfolil)- 2,5-dimetil-tien-3-ile ; 1-N-(2',5'-dimetil-fosfolil)- o 1-N-(dibenzofosfolil)- 3-metil-indol-2-ile.

Esempi dei presenti legandi atropoisomerici a simmetria  $C_1$  sono i legandi di formula (I)c, (I)d, e (I)e sotto rappresentati :

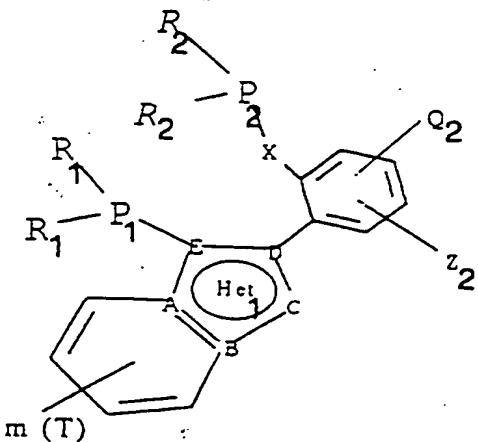
NP



(I)c



(I)d



(I)e

Nelle strutture (I)c, (I)d ed (I)e Het<sub>1</sub> ed Het<sub>2</sub> sono definiti come Het ; A,B,C,D,E, Q<sub>1</sub>, Z<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>,Q<sub>2</sub> , Z<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> e T sono come definiti per formula (I); m è 0, 1 o 2.

Esempi di metalli di transizione contenuti nei complessi organometallici della presente invenzione sono Rh, Ru, Ir, Pt, Pd, Ni.

Costruzione dei modelli molecolari, analisi conformazionale, e calcolo del "natural bite angle" sono stati eseguiti con il software SYBYL, versione

6.2 [Sybyl ; Tripos Associates, 193 S. Hasley Road, Suite 363, St. Louis MO 63144].

Minimizzazione delle strutture, calcolo delle energie associate allo stato fondamentale ed allo stato di transizione, e valore delle cariche atomiche sono stati determinati mediante il programma MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO [J.P. Stewart, J. Comp. - Aideed Molec. Design, 4 (1), 1990 ; QCPE , Quantum Chemistry Program Exchange - QCMP019 Indiana University - Chemistry Department].

Più in particolare, le strutture dei legandi di formula (I) sono state costruite secondo il passaggio a) del presente procedimento all'interno del software modellistico SYBYL, versione 6.2 . Quindi è stata eseguita secondo metodiche note all'esperto del ramo una indagine strutturistica per determinare la conformazione di minima energia associata ad ogni singola struttura. Il livello di attendibilità della previsione del conformero a minore energia è stato quindi aumentato sottponendo le conformazioni così individuate ad ulteriore indagine strutturale, definita come "ottimizzazione", mediante il programma MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO, con cui sono state calcolate le energie dei conformeri, ed i valori di quantità di carica residua agli atomi di fosforo  $Q(P_1)$  e  $Q(P_2)$ , e quindi il  $\Delta Q(P)$  come sopra definito.

Parallelamente, è stata effettuata una ulteriore indagine di ottimizzazione sempre mediante programma MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO, determinando il valore di barriera energetica  $\Delta E$  di interconversione fra i due enantiomeri (atropoisomeri), o barriera

energetica di racemizzazione, per ogni struttura (I). Tale  $\Delta E$ , come sopra definito, corrisponde alla massima estensione possibile, data dalla differenza tra l'energia dei conformeri a massima energia  $E_{\text{trans}}$  e l'energia  $E_{\text{min}}$  del conformero a minima energia per ogni legando in esame, ed è stata calcolata imponendo che detta energia massima sia quella associata al conformero in cui i due anelli aromatici (i due eterocicli, oppure l'eterociclo ed il sistema carbociclico) sono coplanari.

Per gli scopi della presente invenzione, l'angolo di cono  $\beta_n$  è come definito nell'articolo di Casey et al., Isr. J. Chem., 30, 299-304, 1990, ed è determinato unicamente dalla compressione sterica dello scheletro del legando e non dall'angolo di valenza del metallo di transizione scelto per la complessazione. Tuttavia, è calcolato con un programma diverso dal software AMBER utilizzato secondo tale articolo.

Infatti, secondo il presente procedimento l'angolo di cono è calcolato mediante il programma SYBYL, versione 6.2, ponendo  $M = \text{Rh}$  ed utilizzando i parametri di campo di forza ("force field") del programma TRIPPOS, modificato attraverso l'inserimento dei parametri sviluppati da M. Kranenburg et al. per i complessi Rh-difosfina [Organometallics, 14, 3081, 1995] : mediante tale programma modificato è stata determinata la geometria ottimale del complesso legando-metallo, associando alla struttura del conformero a valore minimo di energia il valore di angolo di cono preferito.

I parametri sviluppati da M. Kranenburg ed inseriti nel "force field" TRIPPOS, ed utilizzati nel procedimento della presente invenzione, sono riportati nelle Tabelle 1-6 che seguono, in cui

H = idrogeno ; Å = angstrom

P.p = atomo di fosforo

C.3 = atomo di carbonio saturo (sp<sup>3</sup>) legato al fosforo

C.ar = atomo di carbonio aromatico legato al fosforo

Rh = rodio ; s = legame singolo ; ar = legame aromatico

**Tabella 1**

LUNGHEZZE DI LEGAME

Atomo i	Atomo j	Tipo legame	Lunghezza legame (Å)
H	P.p	s	1,43
C.3	P.p	s	1,85
C.ar	P.p	s	1,83
Rh	P.p	s	2,315

**Tabella 2**

TIPI DI LEGAME

Atomo i	Atomo j	Tipo di legame	Ambiguità
H	P.p	s	no
C.3	P.p	s	no
C.ar	P.p	s	no
Rh	P.p	s	no

**Tabella 3**

ANGOLO DI PIEGAMENTO -

Atomo i	Atomo j	Atomo k	Theta	k (kcal/mol.gradi <sup>2</sup> )
H	P.p	H	93,4	0,02
C.3	P.p	H	95	0,02
C.ar	P.p	C.3	96	0,02
Rh	P.p	C.ar	100	0,02
P.p	Rh	P.p	120	0,02
C.ar	P.p	Rh	109,5	0,02

Theta = angolo di piegamento fra gli atomi considerati, in gradi

k (kcal/mol.gradi<sup>2</sup>) = forza di piegamento

**Tabella 4****ANGOLO DI STIRAMENTO - Parametri calcolo**

Atomo i	Atomo j	Tipo di legame	L(Å)	k i,j (kcal/mol)
C.3	P.p	s	1,85	350
H	P.p	s	1,43	700
C.ar	P.p	s	1,83	1000
P.p	Rh	s	2,315	700

L(Å) = lunghezza legame in angstrom

k i,j = forza di stiramento

**Tabella 5****BARRIERA ROTAZIONALE - Parametri calcolo**

Atomo i	Atomo j	Atomo k	Atomo l	Tipo legame	k (kcal/mol)	P
*	C.3	P.p	*	s	0,4	3
*	C.ar	P.p	*	s	1	3
*	C.ar	P.p	*	ar	1	3
C.3	P.p	Rh	P.p	s	0,2	3
C.ar	P.p	Rh	P.p	s	0,2	3
C.ar	C.ar	Rh	P.p	s	0,2	3
C.ar	C.3	P.p	Rh	s	0,2	3

k = forza rotazionale

P = periodicità

**Tabella 6**

Raggio di van der Waals		
Atomo	r (Å)	k (kcal/mol)
P.p	1,8	0,314
Rh	1,844	0,63

r (Å) = raggio di van der Waals (angstrom)

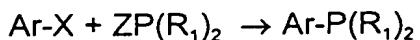
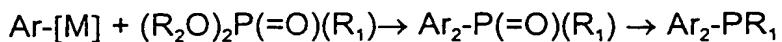
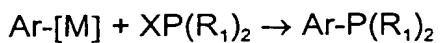
k = forza di van der Waals

La sintesi chimica del legandi fosforati secondo la presente invenzione avviene ad esempio secondo una delle seguenti metodiche generali di per sé note:

- a) reazione di accoppiamento tra alogenuri aromatici o eteroaromatici con reattivi aril o eteroaril organometallici, quali organo litio, organo magnesio, organo zinco, organo boro, etc., in presenza di quantità catalitiche di sali o complessi di rame, nichel, o palladio [si veda ad esempio Takao Sakamoto, Yoshinori Kondo, Nobuo Takazawa, Hiroshi Yamanaka, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 1996, pag. 1927-1929] ;
- b) ciclizzazione ed aromatizzazione, con formazione di uno dei due anelli eterociclici compresi nella struttura di formula (I), di un opportuno precursore già contenente l'altro sistema eterociclico o carbociclico.

L'introduzione dei gruppi contenenti l'atomo di fosforo può precedere o seguire la reazione di formazione del legame interanulare.

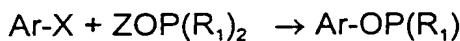
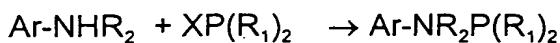
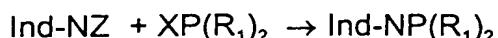
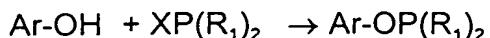
Nel caso dei derivati fosfinici si utilizzerà ad esempio una delle seguenti reazioni per sé note [Ar è un residuo aromatico compreso nella struttura di formula (I); [M] è un gruppo organometallico, quale ad esempio Li, MgX, ZnX, , o un residuo di organoboro ; X è un alogeno ; Z è un metallo alcalino quale Li, Na, K ; R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub> sono residui alchilici o arilici] :



Nel caso di derivati fosfitici o amminofosfinici si utilizzerà ad esempio



una delle seguenti reazioni per sé note [Ar è un residuo aromatico carbociclico o eteroaromatico compreso nella struttura di formula (I); Ind è un residuo indolico ; X è un alogeno, Z è un metallo alcalino quale Li, Na, K, o un gruppo MgX; R<sub>1</sub> è un gruppo alchilico o arilico ; R<sub>2</sub> è H o un gruppo alchilico o arilico] :



La risoluzione dei presenti legandi fosforati nei loro antipodi ottici viene effettuata secondo tecniche per sé note, ad esempio mediante separazione su colonna cromatografica o attraverso membrana, usando un supporto stazionario chirale o un eluente chirale, oppure mediante cristallizzazione frazionata di un addotto diastereoisomerico corrispondente.

Se i presenti legandi fosforati comprendono gruppi basici o acidi, ad esempio amminici, carbossilici o solfonici, gli addotti diastereoisomerici sono ad esempio i relativi sali con acidi o basi chirali enantiometricamente puri.

Alternativamente, gli addotti diastereoisomerici possono essere ad esempio i sali diastereoisomerici fra acidi chirali enantiometricamente puri, ed i fosfinossidi corrispondenti ai legandi fosforati, ottenuti per ossidazione al fosforo secondo metodiche convenzionali: in tal caso, la

risoluzione ottica è seguita da riduzione dei fosfinossidi otticamente attivi a fosfine, mediante trattamento con opportuni agenti riducenti, quali i silani, in condizioni di reazione non racemizzanti, ad esempio secondo la metodologia descritta in WO 96/01831.

La preparazione dei complessi con metalli di transizione dei presenti legandi fosforati avviene secondo tecniche per sé note.

I complessi fra legandi di formula (I) in forma otticamente attiva e metalli di transizione sono utili come catalizzatori in reazioni enantio-e/o diastereoselettive di riduzione, di idroformilazione, di idroborazione, di idrosililazione, di idrocianazione, di allilazione, di vinilazione, e di altre reazioni di formazione del legame C-C.

Sono di seguito riportati alcuni esempi a scopo illustrativo, ma non limitativo della presente invenzione.

## PARTE Sperimentale

### Calcolo dei parametri di alcuni legandi fosforati

Applicando il procedimento della presente invenzione sono stati individuati i legandi fosforati aventi le strutture da (1) a (15) illustrate nelle Figure 1-3, aventi una barriera energetica di interconversione calcolata  $\geq 28$  Kcal/mole ed aventi i valori calcolati di  $\Delta Q(P)$  e di angolo di cono secondo Casey ("natural bite angle") riportati in Tabella 7.



Tabella 7

Composto	$\Delta Q(P)$	angolo di cono
(1)	0,07	86,7
(2)	0,35	97,3
(3)	0,47	108,6
(4)	0,18	97,1
(5)	0,37	88,3
(6)	0,23	83,7
(7)	0,46	97,5
(8)	0,23	93,3
(9)	0,41	99,7
(10)	0,18	87,3
(11)	0,27	98,7
(12)	0,24	84,4
(13)	0,20	118,8
(14)	0,45	104,1
(15)	0,27	99,3

### Preparazione di composti intermedi

#### Esempio 1 : 3-difenilfosfino-2,5-dimetil-tiofene

In un pallone si caricano nell'ordine 13,6 ml di acqua, 4,1 g di sodio iodato, 7,3 g di iodio, 26 ml di acido acetico, 91 ml di acetato di etile e 7,8 g di 2,5-dimetil-tiofene. La miscela viene mantenuta sotto agitazione a 25°C, mentre si gocciolano lentamente 3,2 g di acido solforico 96%. La miscela viene quindi lasciata sotto agitazione per 10 h, quindi raffreddata a 15°C ed addizionata di una soluzione acquosa di sodio cloruro (10 g in 68,5 ml). La fase acquosa viene separata e quella organica viene lavata nell'ordine con una soluzione acquosa di sodio cloruro (10 g in 68,5 ml), una soluzione alcalina di sodio iposolfito (6,8 g in 70 ml di soda all'1%), ancora con una soluzione acquosa di sodio cloruro (10 g in 68,5 ml). La fase organica viene quindi essiccata su sodio sulfato e concentrata per dare 16,4 g di 3-iodio-2,5-dimetiltiofene grezzo. Tale residuo, in atmosfera inerte, viene ripreso con 50 ml di



DMF ed addizionato di 8,8 g di potassio acetato, 2 mg di palladio acetato e 13,8 ml di difenilfosfina. La miscela è riscaldata a circa 130°C e mantenuta a questa temperatura fino a completamento della reazione (15 h circa). La miscela viene quindi raffreddata a circa 30°C e diluita con 20 ml di acqua e 300 ml di cloruro di metilene. La fase diclorometilenica è separata e lavata con 30 ml di acqua. Dopo concentrazione a residuo secco, si ottengono 18,5 g di 3-difenilfosfino-2,5-dimetil-tiofene.

#### Esempio 2 : 3-dicicloesilfosfino-2,5-dimetil-tiofene

100 ml di una soluzione 1,5 M di t-BuLi in pentano vengono gocciolati, in atmosfera inerte e sotto agitazione, in una soluzione contenente 33,1 g di 3-iodo-2,5-dimetiltiofene (preparato secondo l'Esempio 1) e 18,7 g di tetrametilendiammina in THF anidro (150 ml), a -50°C. La temperatura della miscela viene lasciata risalire in 30' a -20°C. Una soluzione di cloro-dicicloesil-fosfina (36 g) in 40 ml di THF viene quindi gocciolata e la miscela viene lasciata sotto agitazione mentre la temperatura viene portata a 20°C in 4 h. La miscela è quindi trattata con 50 ml di acqua e concentrata sotto vuoto. Il residuo viene ripreso con 300 ml di cloruro di metilene. La fase diclorometanica viene lavata con 2x30 ml di acqua, quindi concentrata a residuo per dare 28,5 g di 3-dicicloesilfosfino-2,5-dimeltiiofene grezzo. Il prodotto viene purificato mediante cromatografia su gel di silice.

#### Esempio 3 : 3-difenilfosfinil-4-bromo-2,5-dimetil-tiofene

In un pallone si caricano nell'ordine 1,5 g di 3-difenilfosfino-2,5-dimetiltiofene (preparato secondo l'Esempio 1) e 32 ml di cloruro di metilene.

La miscela viene mantenuta in agitazione a -10°C mentre si aggiungono lentamente a porzioni 2,5 g di NBS. La miscela viene quindi lasciata sotto agitazione per 15 h, a 25°C, quindi portata a riflusso dopo aver aggiunto ulteriori 1,3 g di NBS. Dopo ulteriori 20 h di reazione si aggiungono 20 ml di acqua e si separano le fasi. La fase organica, riunita all'estratto diclorometanico (15 ml) della fase acquosa, viene lavata con una soluzione acquosa di sodio cloruro (2 g in 15 ml). La fase organica viene quindi essiccata su sodio sulfato e concentrata. Il residuo ottenuto viene purificato mediante cromatografia su silice per dare 0,9 g di 3-difenilfosfinil-4-bromo-2,5-dimetiltiofene.

#### **Esempio 4 : 3-dicloesilfosfinil-4-bromo-2,5-dimetil-tiofene**

Operando come nell'Esempio 3 ed utilizzando 1,8 g di 3-dicloesilfosfino-2,5-dimetil-tiofene invece di 1,5 g di 3-difenilfosfino-2,5-dimetil-tiofene, vengono ottenuti 1,2 g di 3-dicloesilfosfinil-4-bromo-2,5-dimetil-tiofene.

### **PREPARAZIONE DI LEGANDI FOSFORATI DELL'INVENZIONE**

#### **Esempio 5 : (+) e (-) 4-difenilfosfino-3-[3'(4'-dicloesilfosfino-2',5'-dimetil(tienil)]-2,5-dimetil-tiofene [composto (15)]**

Una soluzione di 3- dicloesilfosfinil-4-bromo-2,5-dimetil-tiofene (3,4 g) (preparato secondo l'Esempio 4) in 20 ml di etere etilico viene gocciolata in atmosfera inerte in 5 ml di una soluzione 1,5 M di t-BuLi in pentano, a -30°C ; la miscela viene mantenuta sotto agitazione per 2 h, quindi addizionata di 2,5 g di zinco ioduro e lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Viene quindi aggiunta una soluzione di 3-difenilfosfinil-4-bromo-2,5-dimetil-tiofene (3,4 g), preparato secondo

l'Esempio 3, e di palladio tetrakistrifenilfosfina (87 mg) in 20 ml di tetraidrofurano anidro e la miscela mantenuta a riflusso fino a completamento della reazione. La miscela è quindi trattata con 200 ml di acqua, concentrata a piccolo volume sotto vuoto, ed il residuo ripreso con 200 ml di toluene ; la fase organica viene separata e lavata con 30 ml di acqua, filtrata su celite e concentrata per dare 2,8 g di ( $\pm$ ) 4-difenilfosfinil-3-[3'-(4'-dicicloesilfosfinil-2',5'-dimetil)tienil]-2,5-dimetiltiofene grezzo. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su silice, e risolto nei suoi antipodi ottici mediante cristallizzazione dei sali diastereoisomerici, utilizzando acido dibenzoiltartarico enantiomericamente puro, ad esempio secondo la procedura descritta in WO 96/01831. Gli addotti diastereoisomericamente puri vengono quindi sbloccati con soda e ridotti con triclorosilano, in accordo con la procedura descritta nell'Esempio 2 della domanda di brevetto WO 96/01831, fornendo circa 0,7 g di (+) - e (-)-4-difenilfosfino-3-[3'(4'-dicicloesilfosfino-2',5'-dimetil)tienil]-2,5-dimetil-tiofene.

Alternativamente a partire dal difosfinossido racemo si è ottenuta mediante riduzione con triclorosilano la difosfina racema che è stata risolta mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

**Esempio 6 : (+) e (-) 2-difenilfosfino-3-[3'(4'-dicicloesilfosfino-2',5'-dimetil(tienil)]-4,6-dimetil-benzofurano [composto (2)]**

Una soluzione di 3-dicicloesilfosfinil-4-bromo-2,5-dimetil-tiofene (3,4 g) (preparato secondo l'Esempio 4) in 20 ml di etere etilico viene gocciolata in atmosfera inerte in 5 ml di una soluzione 1,6 M di t-BuLi in



pentano a -30°C; la miscela viene mantenuta sotto agitazione per 2 h, quindi addizionata di 2,5 g di zinco ioduro e lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Viene quindi aggiunta una soluzione di 3-bromo 4,6-dimetil-benzofurano (1,7 g), preparato secondo l'Esempio 23 della domanda di brevetto WO 96/01831 e di palladio tetrakistrifenilfosfina (57 mg) in 20 ml di tetraidrofurano anidro e la miscela mantenuta a riflusso fino a completamento della reazione. La miscela è quindi filtrata su celite e concentrata sotto vuoto ; il residuo viene ripreso con 30 ml di etere etilico e la soluzione, in atmosfera inerte, viene gocciolata in 5 ml di una soluzione 1,6 M di t-BuLi in pentano alla temperatura di -30°C ; quindi si aggiungono 1,4 ml di clorodifenilfosfina e si lascia rinvenire la miscela di reazione a temperatura ambiente. Dopo idrolisi con acqua, la fase organica viene separata e concentrata a pressione ridotta ; il residuo è ripreso con xilene e ridotto con triclorosilano secondo la procedura prima menzionata, per dare 2,5 g di ( $\pm$ ) 2-difenilfosfino-3-[3'-(4'-dicicloesilfosfinil-2',5'-dimetil)tienil]-4,6-dimetil-benzofurano, che è stato risolto mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

**Esempio 7 : (+) e (-) 2-difenilfosfino-3-[3'(4'-difenilfosfino-2',5'-dimetil(tienil)]-4,6-dimetil-benzofurano [composto (1)]**

La procedura dell'Esempio 6 è ripetuta usando 3,3 g di 3-difenilfosfinil-4-bromo-2,5-dimetil-tiofene, preparato come descritto nell'Esempio 3, invece dei 3,4 g di 3-dicicloesilfosfinil-4-bromo-2,5-dimetil-tiofene. Si recuperano 2,2 g di 2-difenilfosfino-3-[3'(4'-difenilfosfino-2',5'-dimetil(tienil)]-4,6-dimetil-benzofurano racemo, che viene risolto nei suoi

antipodi ottici mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

**Esempio 8 : (+) e (-) N-difenilfosfino-2-[3'(4'-difenilfosfino-2',5'-dimetil(tienil)]-3-metil-indolo [composto (6)]**

Ad una soluzione di 4-bromo-2,5-dimetil-3-propionil-tiofene (12 g) e di fenildrazina (34,9) in 250 ml di etanolo vengono aggiunti 61 ml di acido acetico. La miscela è scaldata a riflusso per 4h, quindi concentrata a pressione ridotta ed il residuo ripreso con metilene cloruro ; la fase organica viene lavata con una soluzione satura di sodio bicarbonato e successivamente con acqua fini a neutralità. La fase organica è concentrata sotto vuoto ed il grezzo di reazione purificato mediante cromatografia su silice per dare il fenildrazone del 4-bromo-2,5-dimetil-3-propionil-tiofene, che viene sciolto in 350 ml di isopropanolo/HCl (7,5 M) e mantenuto sotto agitazione a temperatura ambiente fino a completamento della reazione. Il solvente viene rimosso a pressione ridotta ed il residuo ripreso con cloruro di metilene. La fase organica è sottoposta a lavaggi con una soluzione satura di bicarbonato di sodio, quindi con acqua, e infine concentrata a pressione ridotta a dare 4,7 g di 2-[3'(4'-bromo-2',5'-dimetil)-tienil]-3-metil-indolo.

In una soluzione di 4 g di derivato indolico così preparato in 150 ml di etere etilico anidro e 2,2 ml di TMEDA, raffreddata a -60°C, si gocciolano cautamente 16 ml di una soluzione 1,5 M di t-BuLi in pentano . La miscela è lasciata rinvenire a -30°C ed addizionata di 4,9 ml di clodifenilfosfina. Dopo una notte di agitazione a temperatura ambiente la miscela è trattata con acqua e concentrata a piccolo volume ; il residuo è ripreso con 150 ml di cloruro di metilene e la fase organica

lavata con acqua. Il solvente è rimosso per dare 3,3, g di N-difenilfosfino-2-[3'(4'-difenilfosfino-2'5'-dimetil)-tienil]-3-metil-indolo racemo, che è risolto nei suoi antipodi ottici mediante HPLC su fase stazionaria chirale.

**Esempio 9 : Complesso ottenuto da  $[\text{Rh}(1,5-\text{COD})_2]\text{ClO}_4$  e composto (+)(15).**

Vengono preparate sotto argon soluzioni diclorometaniche equimolari di  $[\text{Rh}(1,5-\text{COD})_2]\text{ClO}_4$  (COD= cicloottadiene) e di legando otticamente puro (+)(15), che vengono mescolate e lasciate sotto agitazione per 30'; la soluzione viene quindi concentrata sotto pressione ridotta per fornire il complesso di Rh contenente la difosfina chirale, che è stato usato tal quale senza ulteriore purificazione nella riduzione enantioselettiva di olefine. Si assume che il complesso ottenuto abbia struttura  $[\text{Rh}(1,5-\text{COD})(\text{composto } (+)(15))]\text{ClO}_4$ .

Usando la medesima procedura sono stati preparati gli analoghi complessi di rodio con le altre fosfine otticamente attive di Tabella 7.

**Esempio 10 - Complesso ottenuto da  $[\text{Ir}(1,5-\text{COD})\text{Cl}]_2$ , composto (+)(15) e tetrabutilammonio ioduro .**

Viene preparata sotto argon una soluzione toluene/metanolo 1/1 (3 ml) contenente  $2,5 \times 10^{-3}$  mmoli di  $[\text{Ir}(1,5-\text{COD})\text{Cl}]_2$  e  $6,0 \times 10^{-3}$  mmoli di legando otticamente puro (+)(15); dopo 30' vengono aggiunti sotto agitazione  $1 \times 10^{-2}$  mmoli di tetrabutilammonio ioduro. La soluzione così ottenuta è stata usata tal quale senza ulteriore purificazione nella riduzione enantioselettiva di immine. Si assume che il complesso

ottenuto abbia struttura  $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})(\text{composto } (+)(15))]\text{Cl}$ .

Usando la medesima procedura sono stati preparati gli analoghi complessi di iridio con le altre fosfine otticamente attive di Tabella 7.

**Esempio 11 - Complesso ottenuto da  $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\text{Cl}]_2$ , e composto  $(+)(15)$ .**

Viene preparata sotto argon una soluzione di etere etilico (3 ml) contenente  $2,5 \times 10^{-3}$  mmoli di  $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\text{Cl}]_2$  e  $5,0 \times 10^{-3}$  mmoli di legando otticamente puro  $(+)(15)$ ; dopo 1 h sotto agitazione, la soluzione così ottenuta è stata usata tal quale senza ulteriore purificazione nella idrosililazione enantioselettiva di chetoni. Si assume che il complesso ottenuto abbia struttura  $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})(\text{composto } (+)(15))]\text{Cl}$ .

Usando la medesima procedura sono stati preparati gli analoghi complessi di iridio con le altre fosfine otticamente attive della Tabella 7.

**Esempio 12 - Complesso ottenuto da  $[\text{Ru}(\text{p-cimene})\text{I}_2]_2$ , e composto  $(+)(15)$ .**

Viene preparata sotto argon una soluzione di cloruro di metilene/metanolo 8/3 (11 ml) contenente  $1,6 \times 10^{-2}$  mmoli di  $[\text{Ru}(\text{p-cimene})\text{I}_2]_2$  e  $3,5 \times 10^{-2}$  mmoli di legando otticamente puro  $(+)(15)$ ; dopo 60' a riflusso sotto agitazione, la miscela così ottenuta viene concentrata a pressione ridotta per dare un residuo contenente il complesso, che viene usato tal quale senza ulteriore purificazione, dissolto in metanolo o etanolo, nella riduzione enantioselettiva di composti carbonilici. Si assume che il complesso ottenuto abbia



struttura  $[\text{Ru}(\text{p-cimene})(\text{composto } (+)(15)\text{I})]$ .

Usando la medesima procedura sono stati preparati gli analoghi complessi di rutenio con le altre fosfine otticamente attive di Tabella 7.

**Esempio 13 - Complesso ottenuto da  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  e composto  $(+)(2)$**

In una autoclave sotto argon vengono introdotti una soluzione toluenica (10 ml) contenente  $2,0 \times 10^{-2}$  mmoli di  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  e  $2,2 \times 10^{-2}$  mmoli di legando otticamente puro  $(+)(2)$ ; l'autoclave viene spurgata, caricata con CO/H<sub>2</sub> 1/1 (pressione circa 20 bar) e mantenuta a temperatura ambiente per 15 h per formare il catalizzatore attivo adatto per reazioni di idroformilazione enantioselettive. Si assume che il complesso ottenuto abbia struttura  $[\text{H Rh (composto } (+)(2)(\text{CO})_2)]$ .

Usando la medesima procedura sono stati preparati gli analoghi complessi di rodio con le altre fosfine otticamente attive di Tabella 7.

**Esempio 14 - Complesso ottenuto da  $\text{NiCl}_2$  e composto  $(+)(15)$**

Una soluzione diclorometanica (10 ml) contenente 4,2 mmoli di legando otticamente puro  $(+)(15)$  viene aggiunta sotto agitazione ad una soluzione di 4,2 mmoli di  $\text{NiCl}_2$  esaidrato in 30 ml di etanolo; dopo 1h si concentra la miscela a piccolo volume ed il residuo viene spappolato con etanolo e successivamente essiccato sotto vuoto.

Il complesso viene usato tal quale in reazioni enantioselettive di formazione di legami C-C. Si assume che il complesso ottenuto abbia struttura  $[\text{NiCl}_2(\text{composto } (+)(15))]$ .

Usando la medesima procedura sono stati preparati gli analoghi

complessi di nichel con le altre fosfine otticamente attive di Tabella 7.

**Esempio 15 - Complesso ottenuto da  $\text{PdCl}_2(\text{benzonitrile})_2$  e  
composto (+)(15)**

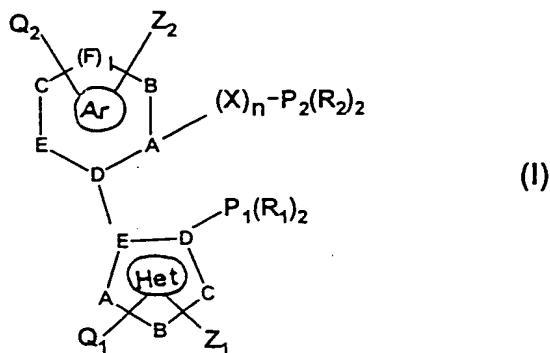
Una soluzione diclorometanica (10 ml) contenente 2,6 mmoli di legando otticamente puro (+)(15) e 2,6 mmoli di  $\text{PdCl}_2(\text{benzonitrile})_2$  viene mantenuta sotto agitazione per 1h a temperatura ambiente. Si concentra la miscela a piccolo volume ed il residuo viene spappolato con etanolo e successivamente essiccato sotto vuoto.

Il complesso ottenuto viene usato tal quale in reazioni enantioselettive di formazione di legami C-C. Si assume che il complesso ottenuto abbia struttura  $[\text{PdCl}_2(\text{composto } (+)(15))]$ .

Usando la medesima procedura sono stati preparati gli analoghi complessi di palladio con le altre fosfine otticamente attive di Tabella 7.

## RIVENDICAZIONI

1: Legando fosforato chirale atropoisomericco a simmetria C1, avente formula (I) (in forma otticamente attiva o racema)



in cui gli atomi A,B,C, D, E, ed F, uguali o diversi fra loro, sono atomi di carbonio, o eteroatomi scelti fra ossigeno, azoto e zolfo, che insieme costituiscono un residuo aromatico Ar o Het, dove Ar è scelto fra residuo eterociclico pentatomico e fenile, ed Het è un residuo eterociclico pentatomico, e dove detto residuo aromatico eterociclico pentatomico contiene 1 o 2 due eteroatomi uguali o diversi fra loro, scelti fra -O-, -S- e -NR<sub>3</sub>- ;

I = 0, 1, quando I = 1, F è un atomo di carbonio ;

R<sub>3</sub> può essere : H ; alchile (ad esempio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; gruppo aromatico (ad esempio fenile) ; gruppo -P<sub>1</sub>(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub> come sotto definito ; oppure R<sub>3</sub> è un atomo di azoto compreso come eteroatomo nell'altro residuo eterociclico pentatomico facente parte della struttura di formula (I) ;

i gruppi R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub> legati agli atomi di fosforo, uguali o diversi fra loro, sono scelti fra alchile C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> lineare, ramificato o ciclico , gruppo aromatico carbociclico scelto fra fenile e naftile, e gruppo aromatico eterociclico

avente 5-6 membri nel ciclo, contenente 1-2 eteroatomi scelti fra ossigeno, zolfo e azoto, dove detto gruppo aromatico carbociclico o eterociclico può essere eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti fra : i) alchile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; ii) alcossile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; iii ) alogeno ; iv) -COOR<sub>4</sub>; v) -SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; e vi) -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, dove R<sub>4</sub> è scelto fra H, alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, fenile, metallo alcalino o alcalino-  
+ terroso, -NH<sub>4</sub><sup>+</sup> e catione alchilammonio ;

R<sub>5</sub> ed R<sub>6</sub>, uguali o diversi fra loro, sono H o alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; oppure R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub>, insieme con l'atomo di fosforo, formano un eterociclo avente 3-6 atomi nel ciclo, eventualmente sostituito con gruppi alchilici C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineari o ramificati ;

X è un gruppo -O- oppure -N(R<sub>7</sub>)-, dove R<sub>7</sub> è H, alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, oppure fenile ;

quando Ar è un aromatico eterociclico, n è 0 oppure 1 ; quando Ar è fenile, n è 1 ;

Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub>, uguali o diversi fra loro, sono scelti fra H, alchile lineare, ramificato o ciclico C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcossile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, fenile, e alogeno ;

oppure Q<sub>1</sub> preso insieme a Z<sub>1</sub>, oppure Q<sub>2</sub> preso insieme a Z<sub>2</sub>, costituiscono un anello aromatico carbociclico scelto fra fenile e naftile, eventualmente sostituito con 1 o più gruppi T scelti fra alogeno, alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcossile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; COOR<sub>4</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, dove R<sub>4</sub> è H, alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,  
+ fenile, metallo alcalino o alcalino-terroso, -NH<sub>4</sub><sup>+</sup> o catione alchilammonio contenente da 4 a 12 atomi di carbonio;

-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, dove R<sub>5</sub> ed R<sub>6</sub>, uguali o diversi fra loro, sono H o alchile alchile

$C_1-C_{10}$ ;

i gruppi  $-P_1(R_1)_2$  e  $-(X)_n-P_2(R_2)_2$  sono legati al corrispondente residuo aromatico carbociclico o eterociclico tramite un atomo di carbonio di tale residuo, oppure tramite un atomo di azoto presente come eteroatomo di un residuo eterociclico pentatomico;

detto legando fosforato possiede inoltre:

i) una differenza fra le cariche residue degli atomi di fosforo

$$\Delta Q(P) = Q(P_1) - Q(P_2) > 0,05$$

dove  $Q(P_1)$  e  $Q(P_2)$  sono i valori di differenza fra il numero di elettroni di valenza ed il numero di elettroni effettivamente presenti degli atomi di fosforo  $P_1$  e  $P_2$ ; detta differenza fra cariche residue è calcolata mediante il programma MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO;

ii) un angolo di cono  $\beta_n$  ("natural bite angle" secondo Casey), compreso fra  $80^\circ$  e  $130^\circ$ , definito come angolo di chelazione preferito  $P_1-M-P_2$ , fra gli atomi di fosforo  $P_1$  e  $P_2$  ed un metallo di transizione M, ottenuto mediante minimizzazione dell'energia di deformazione del frammento M(difosfina), scegliendo Rh come metallo di transizione, e calcolato mediante il programma SYBYL, usando il campo di forza TRIPPOS modificato attraverso l'inserimento dei parametri sviluppati da M. Kranenburg et al. per i complessi Rh-difosfina [Organometallics, 14, 3081(1995)];

iii) un valore di barriera energetica di interconversione fra i due enantiomeri di un dato legando

$$\Delta E = E_{\text{trans}} - E_{\text{min}} \geq 28 \text{ Kcal/mole},$$

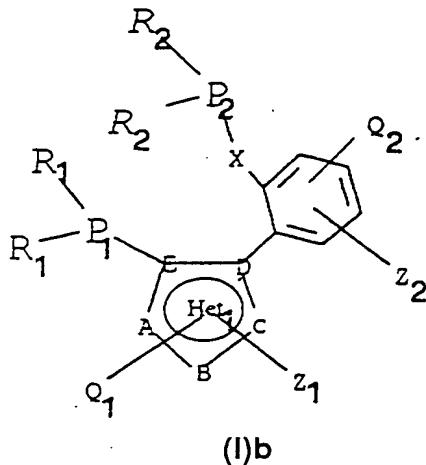
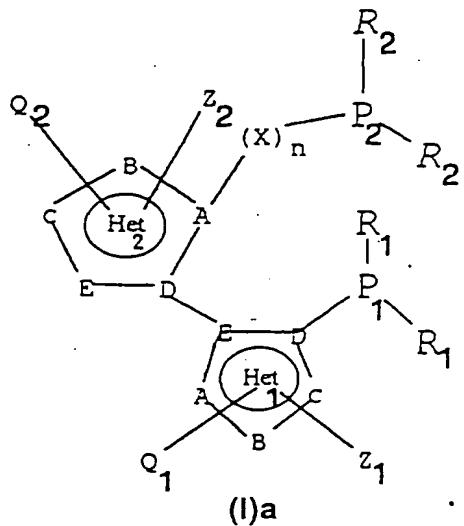


dove  $E_{trans}$  è il valore di energia relativo allo stato di transizione, ed  $E_{min}$  è il valore di energia associato allo stato di minima energia degli enantiomeri, in Kcal/mole ; tale  $\Delta E$  è calcolata mediante il programma MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO, imponendo che l'energia del conformero a massima energia  $E_{trans}$  sia quella del conformero in cui i due anelli aromatici sono coplanari.

2. Legando fosforato secondo la rivendicazione 1, in cui :

- i) detta differenza  $\Delta Q(P) = Q(P_1) - Q(P_2)$  è  $> 0,15$  ;
- ii) detto angolo di cono  $\beta_n$  è compreso fra  $83^\circ$  e  $120^\circ$ .

3. Legando fosforato secondo la rivendicazione 1, in cui il legando fosforato è scelto fra legando di formula(I)a e legando di formula (I)b :



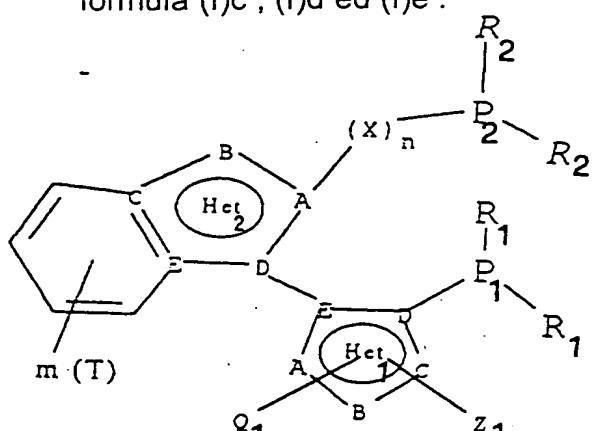
in cui Het<sub>1</sub> ed Het<sub>2</sub> sono anelli aromatici eterociclici pentatomici uguali o diversi fra loro, definiti come Het ; n è 0 oppure 1 ; X ed A, B, C, D, E, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub>, sono come sopra definiti.

4. Legando secondo la rivendicazione 1, in cui detto residuo eterociclico è scelto fra tiofene, pirrolo, furano, imidazolo, isossazolo, isotiazolo, pirazolo e triazolo.

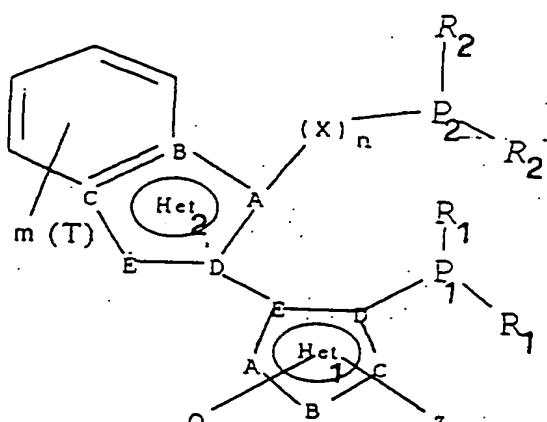
5. Legando secondo la rivendicazione 1, in cui  $Q_1$  e  $Z_1$ , oppure  $Q_2$  e  $Z_2$ , presi insieme fra loro, formano un anello aromatico carbociclico, ed Het è condensato con fenile o naftile.

6. Legando secondo la rivendicazione 5, in cui l'anello eterociclico condensato con benzene è scelto fra benzotiofene, naftotiofene, indolo, benzofurano, e benzoimidazolo.

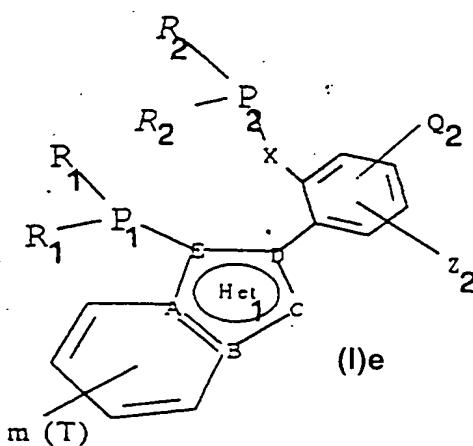
7. Legando secondo la rivendicazione 1, scelto fra legando di formula (I)c, (I)d ed (I)e:



(I)c



(I)d



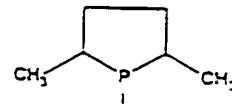
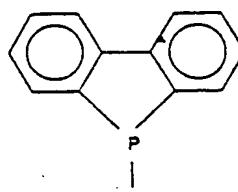
(I)e

in cui Het<sub>1</sub> ed Het<sub>2</sub> sono definiti come Het ; A,B,C,D,E, Q<sub>1</sub>, Z<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Z<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> e T sono come definiti per formula (I); m è 0, 1 o 2.

8. Legando secondo la rivendicazione 1, in cui il residuo aromatico

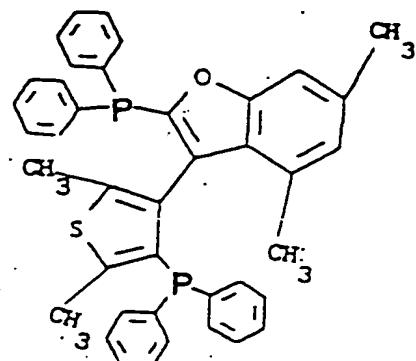
eterociclico è scelto fra 2,5-dimetil-tien-3-ile, 4,6-dimetil-benzofur-3-ile, 3-metil-indol-2-ile, 1-N-metil-indol-2-ile, e benzotien-3-ile ; il residuo aromatico carbociclico è fenile.

9. Legando fosforato secondo la rivendicazione 1, in cui  $P_1(R_1)_2$  e  $P_2(R_2)_2$  sono scelti fra difenilfosfino, dicicloesilfosfino,  $J_1$ ,  $J_2$  e  $J_3$ , dove

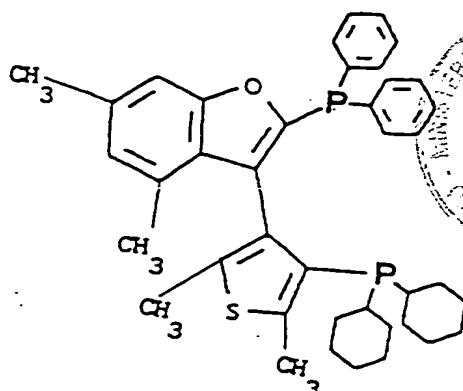
 $J_1$  $J_2$  $J_3$ 

10. Legando secondo la rivendicazione 1, contenente una delle seguenti sottostrutture : (4-difenilfosfino)- o (4-dicicloesilfosfino)- 2,5-dimetil-tien-3-ile; (1-N-difenilfosfino)- o (1-N-dicicloesilfosfino)- 3-metilindol-2-ile; (3-difenilfosfino)- o (3-dicicloesilfosfino)- 1-N-metilindol-2-ile ; 2-(difenilfosfino)- o 2-(dicicloesilfosfino)- benzotien-3-ile ; 2-(difenilfosfino-ossi)- o 2-(dicicloesilfosfino-ossi)- fenil-1-ile; 4-(difenilfosfino-ossi)- o 4-(dicicloesilfosfino-ossi)- 2,5-dimetil-tien-3-ile; 4-(2',5'-dimetil-fosfolil)- o 4-(dibenzofosfolil)- 2,5-dimetil-tien-3-ile; 1-N-(2',5'-dimetil-fosfolil)- o 1-N-(dibenzofosfolil)- 3-metil-indol-2-ile.

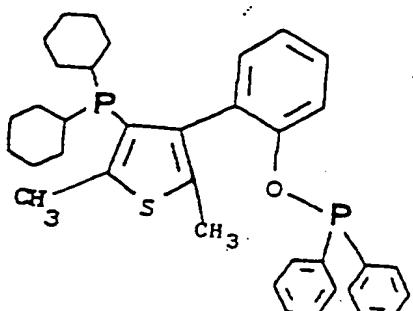
11. Legando secondo la rivendicazione 1, scelto fra i composti da (1) a (15) :



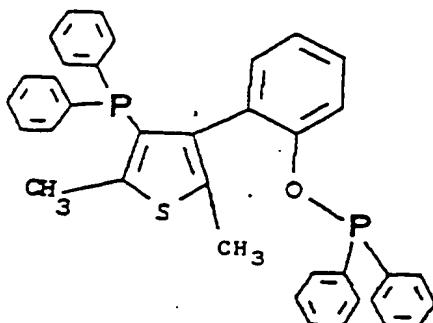
(1)



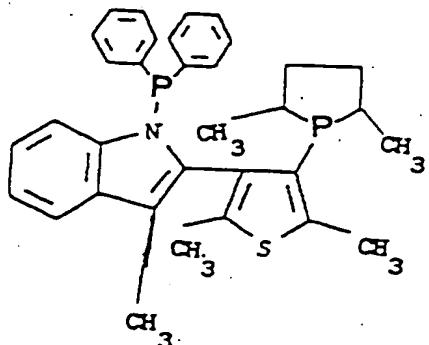
(2)



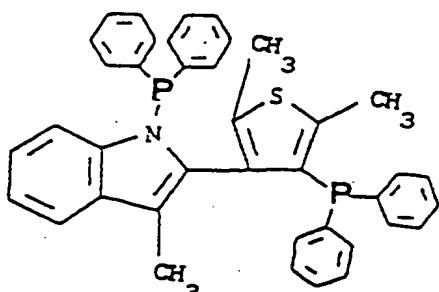
(3)



(4)

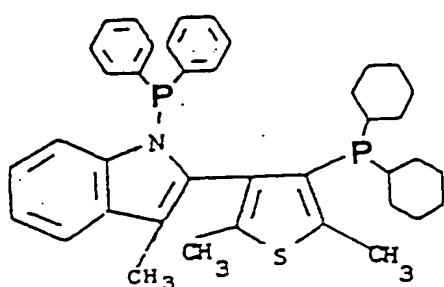


(5)

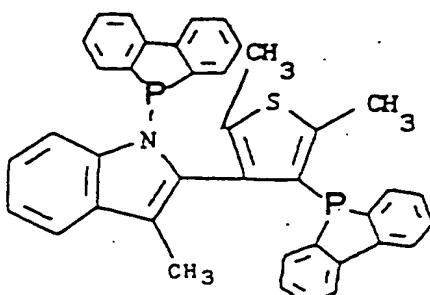


(6)

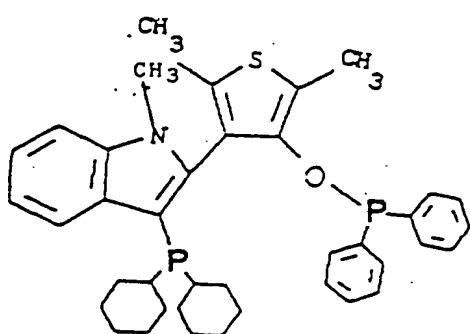
✓ MP



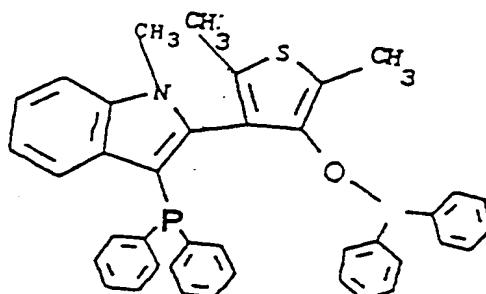
(7)



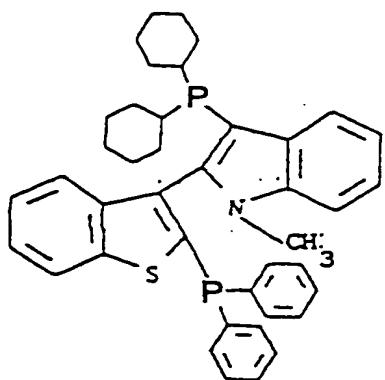
(8)



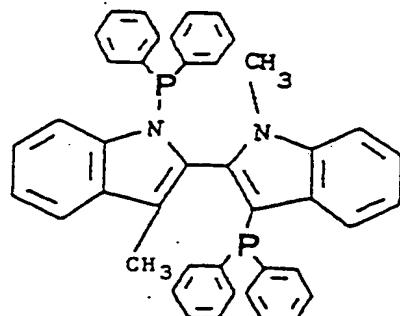
(9)



(10)

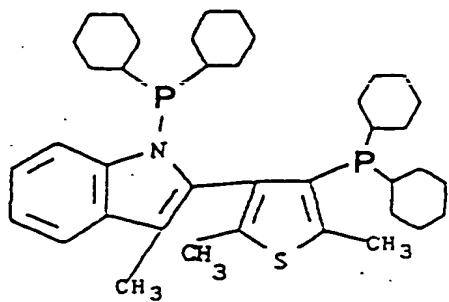


(11)

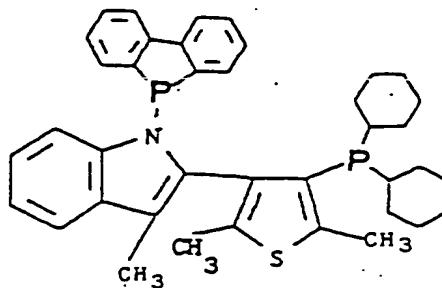


(12)

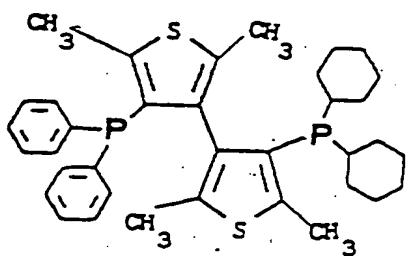
*M*



(13)



(14)



(15)

12. Procedimento per la preparazione di un legando fosforato atropoisomerico a simmetria C1 di formula (I) come definito nella rivendicazione 1, comprendente :

- a) costruzione del modello molecolare di una serie di strutture di legandi di formula (I), (I)<sub>1</sub>, (I)<sub>2</sub>, (I)<sub>3</sub> ----- (I)<sub>z</sub> , dove z è il numero di strutture costruite, mediante il programma di calcolo SYBYL, versione 6.2;
- b) analisi conformazionale, comprendente determinazione del conformero a minima energia per ogni struttura da (I)<sub>1</sub> a (I)<sub>z</sub>, seguita da ottimizzazione mediante programma MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO;
- c) calcolo per ogni struttura di conformero a minima energia della differenza

$$\Delta Q(P) = Q(P_1) - Q(P_2), \text{ sopra definita,}$$

mediante programma MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO;

- d) calcolo per ogni struttura da (I)<sub>1</sub> a (I)<sub>z</sub> della barriera energetica di interconversione fra i due enantiomeri (atropoisomeri) di formula (I)

$$\Delta E = E_{\text{trans}} - E_{\text{min}}, \text{ sopra definita,}$$

effettuato mediante il programma di calcolo MOPAC, versione 6.0, metodo MNDO, imponendo che il valore  $E_{\text{trans}}$  sia quello del conformero a massima energia, in cui i due anelli Ar e Het della struttura (I) sono fra loro coplanari ;

- e) calcolo per ogni struttura da (I)<sub>1</sub> a (I)<sub>z</sub> dell'angolo di cono  $\beta_n P_1-M-P_2$  definito nella rivendicazione 1, ottenuto mediante minimizzazione dell'energia di deformazione del frammento M(difosfina), imponendo che M sia Rh e che la costante di piegamento del legame  $P_1-M-P_2$  sia 0



Kcal mol<sup>-1</sup>: tale calcolo è stato effettuato mediante il programma di calcolo SYBYL, versione 6.2, utilizzando i parametri del campo di forza del programma TRIPPOS, modificato attraverso l'inserimento dei parametri sviluppati da M. Kranenburg et al. per i complessi Rh-difosfina [Organometallics, 14, 3081, 1995];

f) selezione delle strutture da (I)<sub>1</sub> a (I)<sub>z</sub> aventi :

- i)  $\Delta Q(P) = Q(P^1) - Q(P^2) > 0,05$
  - ii) un angolo di cono  $\beta_n$  compreso fra  $80^\circ$  e  $130^\circ$
  - iii) una barriera energetica di interconversione fra i due enantiomeri di una stessa struttura  $\Delta E \geq 28$  Kcal/mole ;
- g) sintesi chimica dei legandi fosforati di formula (I) così selezionati.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12, in cui

- i) la differenza  $\Delta Q(P) = Q(P^1) - Q(P^2) > 0,15$ ;
- ii) l' angolo di cono  $\beta_n$  fra  $83^\circ$  e  $120^\circ$ .

14. Procedimento secondo la rivendicazione 12, comprendente :

a) reazione di accoppiamento tra alogenuri aromatici o eteroaromatici con reattivi aril o eteroaryl organometallici scelti fra organo litio, organo magnesio, organo zinco, e organo boro, in presenza di quantità, in presenza di quantità catalitiche di sali o complessi di rame, nichel, o palladio ; oppure

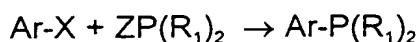
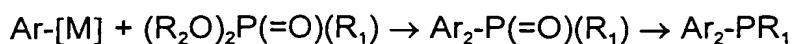
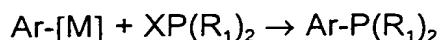
b) ciclizzazione ed aromatizzazione, con formazione di uno dei due anelli eterociclici compresi nella struttura di formula (I), di un precursore già contenente l'altro sistema eterociclico o carbociclico ;

in detto procedimento l'introduzione dei gruppi contenenti l'atomo di

fosforo può precedere o seguire la reazione di formazione del legame interanulare.

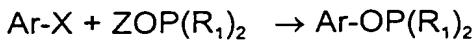
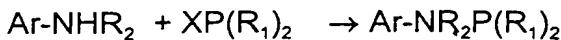
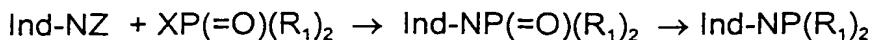
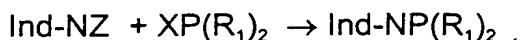
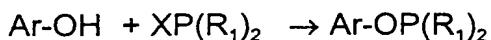
15. Procedimento secondo la rivendicazione 14, comprendente una delle reazioni di seguito schematizzate :

- nel caso dei derivati fosfinici :



dove Ar è un residuo aromatico compreso nella struttura di formula (I); [M] è un gruppo organometallico, quale ad esempio Li, MgX, ZnX, , o un residuo di organoboro ; X è un alogeno ; Z è un metallo alcalino quale Li, Na, K ; R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub> sono residui alchilici o arilici] ;

- nel caso di derivati fosfitici o amminofosfinici :



16. Procedimento secondo la rivendicazione 14, ulteriormente comprendente la risoluzione di un legando fosforato di formula (I) nei suoi antipodi ottici, mediante separazione su colonna cromatografica o attraverso membrana, usando un supporto stazionario chirale o un eluente chirale, oppure mediante cristallizzazione frazionata di un

addotto diastereoisomerico corrispondente.

17. Procedimento secondo la rivendicazione 16, in cui se il legando fosforato di formula (I) comprende gruppi basici o acidi, l'addotto diastereoisomerico è il relativo sale con un acido o una base chirale enantiomericamente pura ; alternativamente, detto addotto è il sale diastereoisomerico fra un acido chirale enantiomericamente puro, ed il fosfinossido corrispondenti al presente legando fosforato : in tal caso, la risoluzione ottica è seguita da riduzione dei fosfinossidi otticamente attivi a fosfine, mediante trattamento con un agente riducente.

18. Complesso organometallico, comprendente un legando fosforato chirale di formula (I) come definito in ognuna delle rivendicazioni da 1 a 11, in forma enantiomericamente pura o arricchita, ed un metallo di transizione.

19. Complesso organometallico secondo la rivendicazione 18, in cui il metallo di transizione è scelto fra Rh, Ru, Ir, Pt, Pd, e Ni.

20. Uso di un complesso organometallico secondo la rivendicazione 18, per la preparazione di un catalizzatore chirale otticamente attivo.

21. Procedimento per la preparazione di un composto organico in forma di stereoisomero, comprendente almeno una reazione stereoselettiva condotta in presenza di almeno un complesso organometallico come definito nella rivendicazione 18.

22. Procedimento secondo la rivendicazione 21, in cui detta reazione stereoselettiva è scelta fra reazioni enantio- e/o diastereoselettive di riduzione, di idroformilazione, di idroborazione, di idrosililazione, di idrocianazione, di allilazione, di vinilazione, e di altre reazioni di

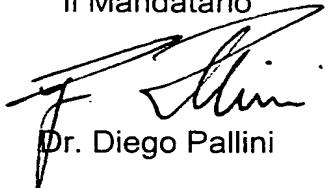
formazione del legame C-C.

 SLV/pd)

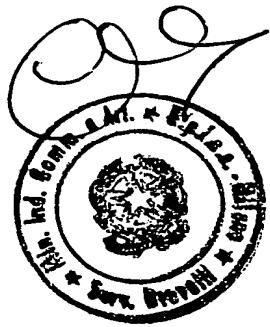
Milano, li 10 Aprile 1998

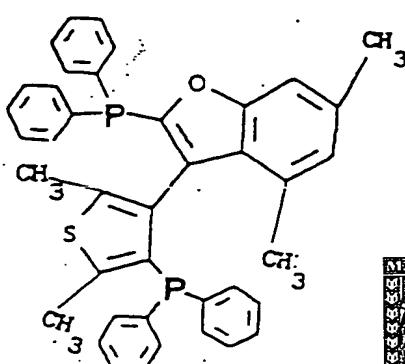
p. CHEMI S.p.A.

Il Mandatario

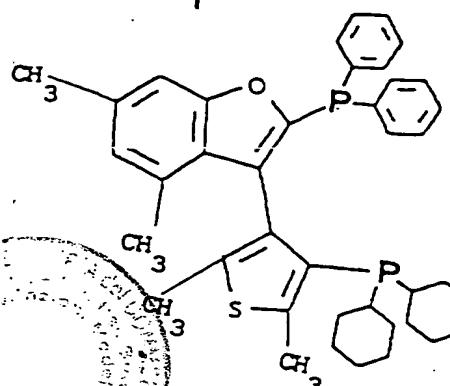
  
Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

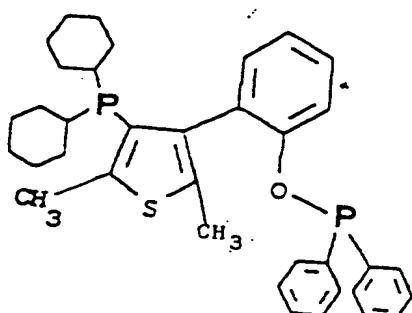




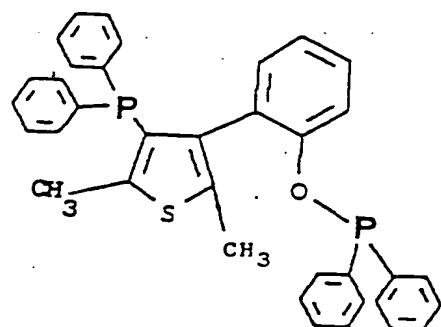
(1)



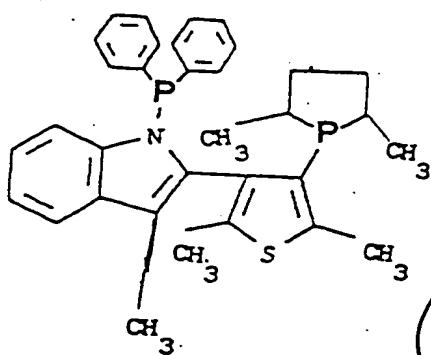
(2)



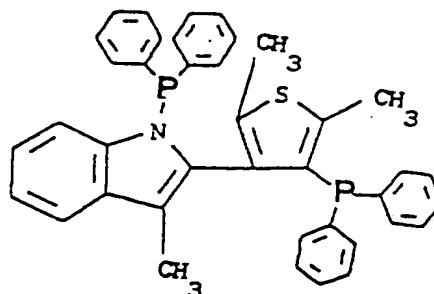
(3)



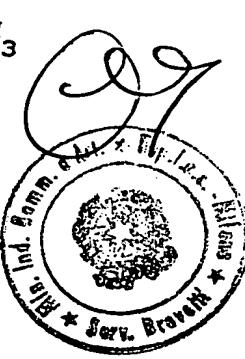
(4)



(5)



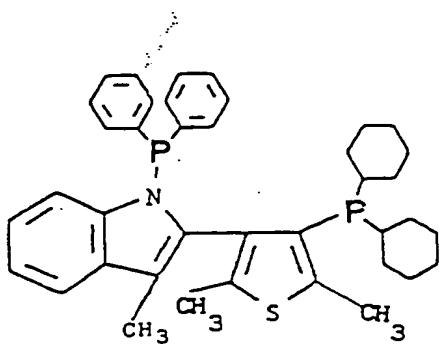
(6)



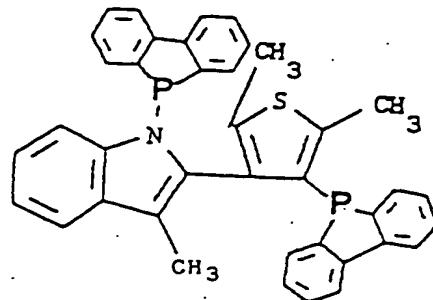
86

FIGURA 2

TARBAROLO & CERVASI SPA  
f. Min

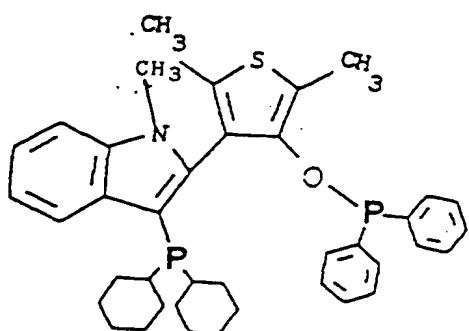


(7)

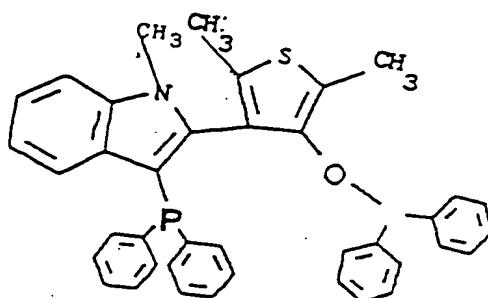


(8)

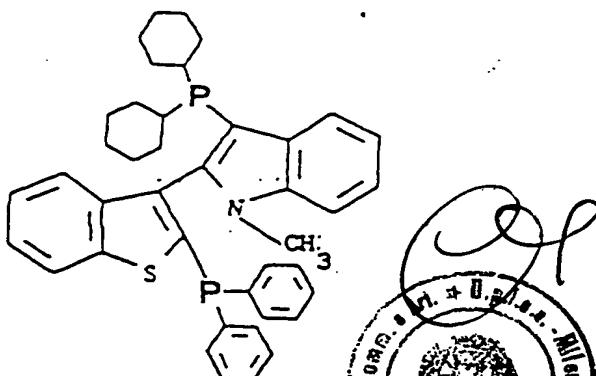
MI 98 A 0773



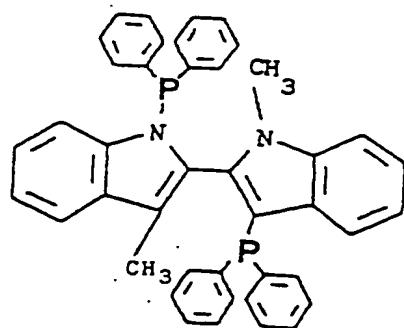
(9)



(10)



(11)

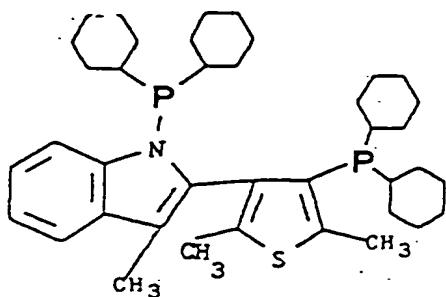


(12)

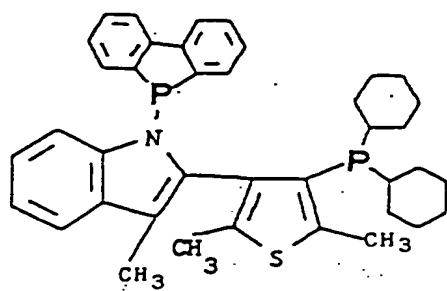
f. Min

M 0801 TARBATOLO & GERVACI S.p.A.

FIGURA 3

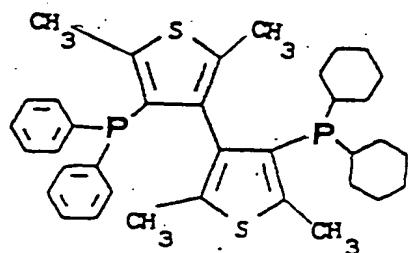


(13)

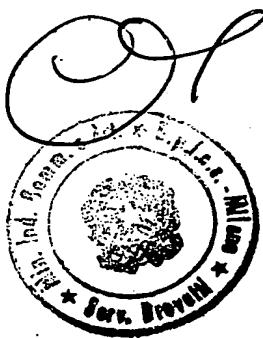


(14)

M 98 A 0773



(15)



SLW

This Page Blank (uspto)